

СД-11. НЕКОВАЛЕНТНАЯ АГРЕГАЦИЯ АНТИБИОТИКА МИТОКСАНТРОНА: ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ ДИФфуЗИОННО-УПОРЯДОЧЕННОЙ ^1H ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ

Ю. А. Яковлева¹, В. А. Сало², А. С. Бучельников³, О. С. Ельцов¹

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19

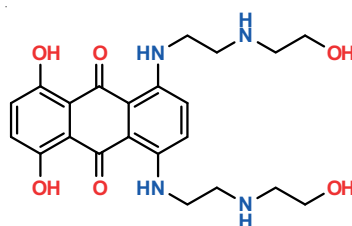
² Севастопольский государственный университет,
299053, Россия, Севастополь, ул. Университетская, 33

³ Санкт-Петербургский государственный университет,
199004, Россия, Санкт-Петербург, Средний пр. В.О., 41

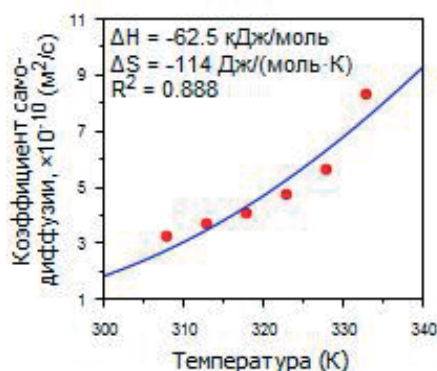
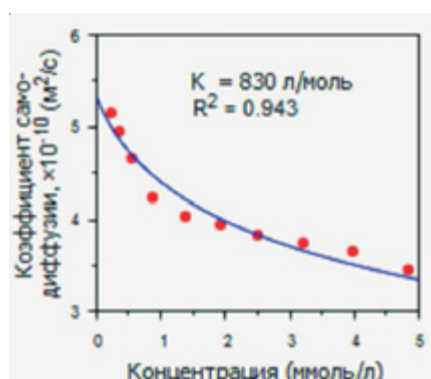
E-mail: a.buchelnikov@spbu.ru

Способность ароматических биологически активных веществ (БАВ) к образованию межмолекулярных агрегатов играет существенную роль при проявлении ими своей медико-биологической активности. В частности, при образовании таких нековалентных комплексов внутри организма эффективная концентрация биологически активных веществ падает, что приводит, фактически, к уменьшению дозировки препарата и, как следствие, к ослаблению терапевтического эффекта БАВ. В связи с этим интерес представляют любые исследования, касающиеся изучения природы комплексообразования БАВ, в особенности те из них, которые позволяют количественно оценить процесс агрегации.

Нами в ходе эксперимента титрованием с использованием метода протонной диффузионно-упорядоченной ЯМР-спектроскопии была исследована агрегация синтетического цитостатического антибиотика митоксантрона (Новатрона), схожего по структуре с препаратами антрациклинового ряда.



**Mitoxantrone
(Novatron)**



Экспериментальные кривые концентрационной и температурной зависимости коэффициентов самодиффузии были подвергнуты аппроксимации с помощью SHIM-модели, в рамках которой устанавливается взаимосвязь между наблюдаемым коэффициентом самодиффузии агрегатов растворенного вещества и его концентрацией (температурой) вне зависимости от гидродинамической формы агрегата [1].

Вычисленные значения равновесной константы ассоциации, изменений энтальпии и энтропии комплексообразования удовлетворяют представлениям об агрегации митоксантрона. Достаточно высокое значение константы обусловлено наличием плоского хромофора в молекуле антибиотика, а также, по-видимому, антипараллельной ориентацией молекул в агрегате, позволяющей свести до минимума влияние боковых функциональных групп.

Библиографические ссылки

1. Buev E. M., Moshkin V. S., Sosnovskikh V. Y. Nonstabilized Azomethine Ylides in the Mannich Reaction: Synthesis of 3,3-Disubstituted Pyrrolidines, Including Oxindole Alkaloids // J. Org. Chem. 2017. Vol. 82, № 23. P. 12827–12833.

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ № НШ-5889.2018.3.